

# Läkemedelsövervakningen täcker läkemedlets HELA LIVSCYKEL

Syftet med läkemedelsövervakningen är att upprätthålla och främja säkerheten hos läkemedel och deras användning och säkerställa behörig tillverkning av och tillgång till läkemedel. Övervakningen täcker läkemedlets hela livscykel från prekliniska undersökningar och tillverkning av prövningsläkemedel till avlägsnande av läkemedlen från marknaden.

Inom läkemedelsövervakningen är myndigheternas roll av historiska skäl mycket mer betydande än inom övervakningen av största delen av övrig utrustning som används inom hälso- och sjukvården. Systemet med försäljningstillstånd för läkemedel togs i bruk i Förenta staterna till följd av händelserna hösten 1937 när över 100 människor dog av skador på njurarna som orsakats av ett sulfanilamidelixir som innehållit dietylenglykol. Talidomidkatastrofen 1961 ledde till att förfaranden för försäljningstillstånd, system för biverkningsanmälningar och missbildningsregister grundades i de flesta industriländerna. I Finland infördes försäljningstillståndsförfarandet 1964 och biverkningsregistret upprättades 1966.

Läkemedelsövervakningen kan utifrån läkemedlets livscykel grovt uppdelas i förhands- och eftertillsyn varvid delningspunkten anses vara försäljningstillståndet för läkemedlet (**figur 1**). Det huvudsakliga syftet med förhandstillsynen är att säkerställa att när läkemedel beviljas försäljningstillstånd är förhållandet mellan nyttan och de negativa effekterna på en godtagbar nivå. Övervakning av de olika forskningsfaserna och tillverkningen är

nödvändig för att forskningsresultaten och de slutsatser som dragits på basis av dem ska anses vara tillförlitliga. Genom detta är det även möjligt att säkerställa jämförbarheten dels hos läkemedlet som kommer till handeln, dels preparatet som använts i undersökningar som beskriver läkemedlets effekt och säkerhet.

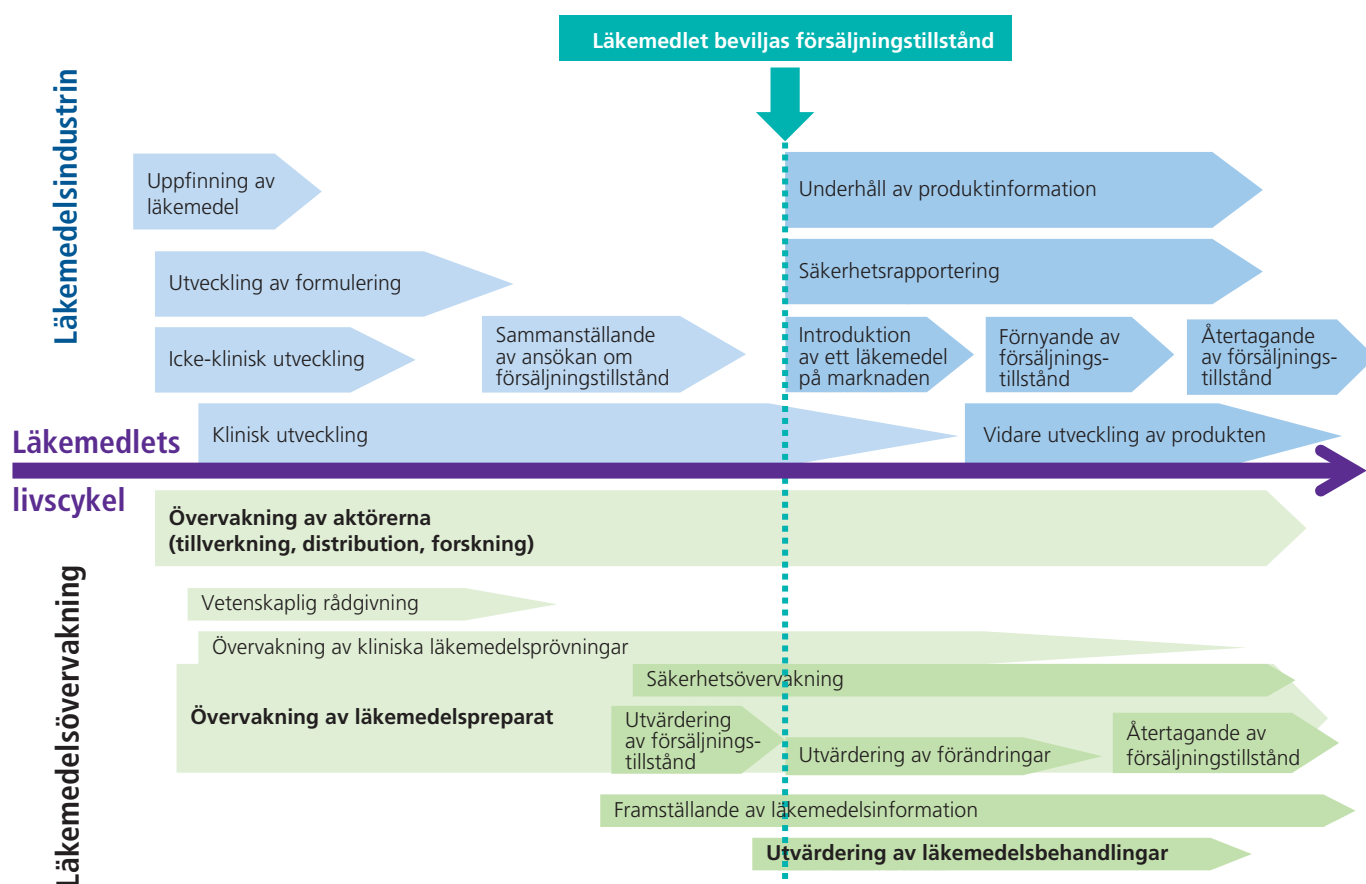
De flesta i Finland gällande bestämmelser om övervakningen av läkemedel ingår i EU:s harmoniserade lagstiftning. Endast bestämmelserna om detaljdistribution är helt och hållet nationella.

## Övervakningen inleds före försäljningstillståndet

Myndighetstillsynen inleds redan i läkemedlets prekliniska undersökningsfas när undersökningar av säkerheten hos en ny läkemedelskandidat börjar genomföras: de prekliniska säkerhetsundersökningarna ska göras med beaktande av GLP (Good Laboratory Practice, god laboratoriesed) i ett GLP-certifierat laboratorium.

Kliniska läkemedelsundersökningar kräver tillstånd av den etiska kommittén. Dessutom ska en förhandsan-

**Figur 1.** Läkemedelsövervakningens roll i läkemedlets livscykel.



målan göras till Fimea som vid behov kan begära tilläggsutredningar eller förbjuda att undersökningen inleds. I Finland görs årligen 150–200 anmälningar och de behandlas endast i Finland. Till Fimea anmäls även skadeverkningar som upptäcks i samband med undersökningar och rapporteras undersökningsresultatet.

### Det finns många olika sätt att få försäljningstillstånd

Det är tillåtet att sälja ett läkemedel endast om det har försäljningstillstånd eller tillstånd finns för överlåtande av läkemedlet till förbrukning. Merparten av nya läkemedelsuppfindingar får försäljningstillstånd inom EU i det så kallade centraliserade försäljningstillstånds-förfarandet där EU-kommissionen beslutar om försäljningstillstånd inom hela unionen utifrån ett utlåtande av Europeiska läkemedelsmyndighetens (European Medicines Agency, EMA) vetenskapliga kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human

Use, CHMP). CHMP har representanter från alla medlemsländer och ansökningarna bedöms av expertteam från de nationella ämbetsverken i CHMP-medlemsländerna som vid var tidpunkt har valts till rapportör och parallellrapportör.

Försäljningstillstånd kan ansökas i EU även direkt av läkemedelsmyndigheten i ett medlemsland. I Finland förekommer denna typ av rent nationella ansökningar av försäljningstillstånd mycket sällan nuförtiden: endast ett tiotal ansökningar lämnas in om året.

Huvudkanalen för försäljningstillstånd för generiska läkemedel i Finland är det decentraliserade förfarandet för försäljningstillstånd i vilket ett företag som ansöker om försäljningstillstånd samtidigt lämnar in ansökan i flera EU-medlemsländer och begär även att ämbetsverket i ett av medlemsländerna ska vara utvärderare av ansökan, dvs. referensland. Länderna som deltar i processen kan kommentera utvärderingsutlåtandet som referenslandet uppgör inom avtalat tidsschema. Proces-

## *Tillståndsförfarandet styrs inom EU av gemensamma kriterier.*

sen leder i alla deltagande länder till ett enhetligt försäljningstillstånd som beviljas nationellt av myndigheten i respektive land.

Det är även möjligt att utvidga ett försäljningstillstånd som erhållits i ett EU-land till att gälla även i andra EU-länder genom ett så kallat förfarande för ömsesidigt erkännande där medlemslandet som redan beviljat försäljningstillstånd fungerar som referensmedlemsstat. De deltagande medlemsländerna har i likhet med det decentraliserade förfarandet en möjlighet att påverka innehållet i det tillståndsbeslut som processen leder till. Även här är resultatet ett försäljningstillstånd med enhetligt innehåll som beviljas av myndigheten i respektive medlemsland.

Tillståndsförfarandet styrs inom EU av gemensamma kriterier för effekt, säkerhet och godtagbar kvalitet samt noggrant beskrivna förfaranden.

### **Kontroll över riskerna**

Ett nytt läkemedel som beviljats försäljningstillstånd har i allmänhet undersökts högst på några tusen patienter. På grund av detta finns det knapphändig information om sällsynta biverkningar och läkemedelssamverkningar och verkningarna av olika associerade sjukdomar. Av denna orsak ingår en riskhanteringsplan som en obligatorisk del i ansökan om försäljningstillstånd för ett nytt läkemedel. I planen beskriver sökanden dels redan upptäckta, dels potentiella risker och även luckor i forskningsdata. I planen framförs åtgärder för att fylla luckorna i informationen och minimera redan upptäckta risker. Informationen om läkemedlets säkerhet kompletteras enligt planen med hjälp av undersökningar som planerats för respektive problem och med information som produceras i biverkningsrapporter.

Även om innehavaren av försäljningstillståndet bär det huvudsakliga ansvaret för att produkten är säker spelar läkemedelsmyndigheterna en betydande aktiv roll i fortgående produktion och utvärdering av säkerhetsdata. Efter att ändringarna i EU:s läkemedelslagstiftning trädde i kraft är behandlingen av frågor om läkemedels-säkerhet huvudsakligen koordinerad oberoende av hur läkemedlet har fått försäljningstillstånd.

Ansvaret för övervakningen av alla läkemedel som används inom EU har delats upp mellan myndigheterna i de olika medlemsländerna så att respektive myndighet analyserar varje månad säkerhetssignalerna gällande de läkemedel i EU:s gemensamma biverkningsdatabas som de ansvarar för. Fimea behandlar och utvärderar även alla biverkningsanmälningar från Finland.

I EMA grundades i fjol en separat läkemedelssäkerhetskommitté (PRAC) för frågor om läkemedelssäkerhet. Kommittén behandlar alla betydande läkemedelssäkerhetsproblem och ger utlåtanden om dem.

Nya säkerhetsdata kan leda till att produktresumén ändras, till exempel nya varningar eller kontraindikationer läggs till, doseringar ändras eller i extrema fall dras läkemedlet bort från marknaden. Målet är alltid att rikta läkemedelsbehandlingen till patienter som har det fördelaktigaste förhållandet mellan nytta och negativa effekter.

### **Marknadsföringen övervakas**

Läkemedelsdirektivet fastställer enhetliga regler för marknadsföring av läkemedel. All marknadsföring ska utgå från produktresumén som godkänts i samband med beviljandet av försäljningstillståndet. Fimea kan vid behov ingripa i marknadsföringen genom att förbjuda fortsatt marknadsföring som strider mot bestämmelserna och effektivisera förbudet genom vite.

### **Tillstånd krävs för tillverkning och distribution**

För industriell tillverkning av läkemedel krävs tillstånd av Fimea, likaså för partihandel med läkemedel, sjukhusapotek och läkemedelscentral. Fimea beslutar även om etablering, nedläggning eller förflyttning av apotek och filialapotek. Apotekare kan även ansöka av Fimea om tillstånd för etablering av ett serviceställe. Syftet med tillståndssystemet är att säkerställa ett tillräckligt omfattande distributionsnätverk. När ett apotekstillstånd blir ledigt kan det sökas av legitimerade provisorer och Fimea beviljar apotekstillståndet till den sökande som bäst uppfyller kriterierna enligt läkemedelslagen.

### **Laboratoriet övervakar kvaliteten**

Fimeas laboratorium övervakar genom stickprov kvaliteten på de läkemedel som finns på marknaden. Nätverket av europeiska kvalitetsövervakningslaboratorier koordinerar verksamheten så att överlappande arbete undviks och specialkompetensen hos de olika laboratorierna kan utnyttjas.

*”Läkemedels  
säkerhet är något  
som förändras  
kontinuerligt”,  
konstaterar  
Erkki Palva.*



### **Kvalitetssystemets funktion och forskningsresultatens tillförlitlighet säkerställs genom inspektioner**

Fimea inspekterar regelbundet alla innehavare av verksamhetstillstånd i Finland (läkemedelsfabriker, läkemedelspartihandlar) samt sjukhusapotek och apotek. Certifiering och inspektion av laboratorier som utför prekliniska säkerhetsundersökningar ingår också i Fimeas uppgifter.

I syfte att säkra tillförlitligheten hos resultatet av de kliniska läkemedelsundersökningarna kontrolleras dessa undersökningar och säkerställs att god klinisk undersökningssed (GCP, Good Clinical Practice) iakttas. Även läkemedelssäkerheten hos innehavare av försäljningstillstånd är föremål för Fimeas inspektioner.

Inspektionsverksamheten har en stark global dimension särskilt i fråga om inspektioner av läkemedelsfabriker: Fimeas inspektörer besöker enligt EU:s gemensamma arbetsfördelning länder utanför EU för att inspektera korrektheten i tillverkningen av läkemedel som importeras till Finland.

### **Övervakningen och dess omgivning förändras kontinuerligt**

Läkemedels säkerhet är något som förändras kontinuerligt: det kommer nya forskningsrön, nya läkemedel kan

genom läkemedelssamverknin göra ett gammalt och välkänt läkemedel farligare än tidigare, nya läkemedel som används för samma syfte kan vara mindre skadliga än tidigare läkemedel. Balansen mellan nytta och negativa effekter är förenad med den övriga vården och utvecklingen inom den.

Forskningen producerar hela tiden ny information om biologiska fenomen och öppnar möjligheter att inverka på dem med läkemedel. Dessutom erhåller man ny information om verkningarna av redan kända läkemedel. Denna information inverkar inte bara på de beslut som fattas inom läkemedelsövervakningen utan även på övervakningsmetoderna och myndighetskraven. Man är tvungen att fortgående försöka hitta en balans mellan dels en godtagbar säkerhetsnivå hos informationen, dels tillgången till och kostnaderna för nya läkemedel. ■

*Mera svensk-  
språkiga artiklar  
på [sic.fimea.fi](http://sic.fimea.fi)*